



⑬ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Übersetzung der
europäischen Patentschrift**

⑧⑦ **EP 0 669 822 B 1**

⑩ **DE 693 16 993 T 2**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 B 5/05

②①	Deutsches Aktenzeichen:	693 16 993.1
⑧⑥	PCT-Aktenzeichen:	PCT/GB93/02223
⑧⑥	Europäisches Aktenzeichen:	93 923 638.6
⑧⑦	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 94/09699
⑧⑥	PCT-Anmeldetag:	28. 10. 93
⑧⑦	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	11. 5. 94
⑧⑦	Erstveröffentlichung durch das EPA:	6. 9. 95
⑧⑦	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	11. 2. 98
④⑦	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	28. 5. 98

DE 693 16 993 T 2

③⑩ Unionspriorität:
9222888 30. 10. 92 GB

⑦③ Patentinhaber:
British Technology Group Ltd., London, GB

⑦④ Vertreter:
Patent- und Rechtsanwälte Wuesthoff & Wuesthoff,
81541 München

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
DE, ES, FR, GB, IT, NL

⑦② Erfinder:
BROWN, Brian Hilton, Holmesfield, Sheffield S18
5SB, GB; BARBER, David Charles, Sheffield S11
7EY, GB

⑤④ **UNTERSUCHUNG EINES KÖRPERS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 693 16 993 T 2

Diese Erfindung betrifft die Untersuchung eines Körpers. Sie hängt insbesondere mit Tomographie und besonders mit elektrischer Impedanztomographie oder sogenannter EIT zusammen.

5 EIT auf dem gegenwärtigen Stand der Entwicklung (B.H. Brown and D.C. Barber, Electrical Impedance Tomography, Clin. Phys. and Physiol. Meas. 13, Suppl. A, pp. 207, 1992) verwendet eine Anordnung von um einen Körper, der normalerweise der eines menschlichen Patienten ist, herum platzierten
10 Elektroden dazu, ein Bild von Änderungen des Widerstands oder der Impedanz von Gewebe zu erzeugen. Es wurde gezeigt, daß sowohl mit dem Herzen als auch mit der Atmung zusammenhängende Änderungen abgebildet werden können. Die mit der Atmung zusammenhängenden Änderungen stammen hauptsächlich
15 von den Lungen, aber die mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen stammen vom Herzen, den Lungen und den größeren Blutgefäßen. Die Änderungen vom Herzen entstehen aus großen Änderungen des Blutvolumens. Die Änderungen von den Blutgefäßen werden hauptsächlich durch Änderungen der Querschnittsfläche und folglich des Blutvolumens verursacht,
20 wenn sich der Pulsdruck ändert. Änderungen von den Lungen hängen ebenfalls mit Änderungen des Blutvolumens zusammen, da der Druck bei Systole den Blutinhalt des pulmonalen Baums erhöht. EIT-Bilder von mit dem Herzen und der Atmung zusammenhängenden Änderungen wurden bei einer einzelnen Frequenz
25 im Bereich 20-50 kHz gemacht.

Mehrere Forschungsgruppen auf dem Gebiet der EIT ziehen jetzt das Erzeugen von Bildern aus über einen Bereich von Frequenzen vorgenommenen Messungen in Betracht, dies mit der
30 Aussicht auf eine Verkleinerung der Effekte der Körpergeometrie auf die Bilder und auch in der Hoffnung, daß Gewebe dahingehend charakterisiert werden kann, wie sich seine Impedanz mit der Frequenz ändert. Derartige Arbeiten werden unter anderem beschrieben in P.M. Record, R. Gadd and F.
35 Vinther, Multi-frequency EIT, Clin. Phys. and Physiol. Meas. 13, Suppl. A, pp. 67-72, 1992 beschrieben. H. Griffiths and Z. Zhang, Dual-Frequency Electrical Impedance Tomography in

Vitro and in Vivo, Proc. 11th Ann. Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Society, Vol. 11, 12 November 1989, pp. 476-477, beschreibt entsprechend die Bilderzeugung unter Verwenden von Zweifrequenz-EIT. Der weitere Stand der Technik bezieht sich auf Mehrfrequenzansätze zur physiologischen Überwachung des menschlichen Körpers in anderen Anwendungen als der EIT. WO-A-83/03746 und WO-A-93/18821 lehren derartiges Überwachen jeweils für die Auswertung des Fluidgleichgewichts im Körper und das Steuern des Betriebs eines Herzschrittmachers.

Die vorliegende Erfindung leitet sich aus Untersuchungen von über einen breiten Frequenzbereich am menschlichen Rumpf vorgenommenen Messungen der elektrischen Impedanz ab, die zu unerwarteten Ergebnissen geführt haben. Diese Arbeit war auf die Untersuchung von bei unterschiedlichen elektrischen Signalfrequenzen gemessenen Impedanzänderungen, die bei einer Änderung des inneren Zustands eines Körpers auftreten, gerichtet.

Gemäß der Erfindung wird ein Verfahren zur Untersuchung der elektrischen Impedanz eines Körpers, der eine Änderung seines inneren Zustands zeigt, bereitgestellt, das umfaßt:

Anlegen von elektrischen Abfragesignalen bei unterschiedlichen Frequenzen an den Körper;

Erhalten von Signalen, die elektrische Impedanzmessungen bei den unterschiedlichen Frequenzen sowohl, als erste elektrische Impedanzmessungen, vor, als auch, als zweite elektrische Impedanzmessungen, nach einer Änderung des inneren Zustands des Körpers repräsentieren, wobei die erhaltenen Signale deshalb mit einer Variation zweier Variablen, nämlich (i) Frequenz und (ii) innerer Zustand des Körpers, assoziiert sind;

Bestimmen der Änderung in den Impedanzmessungen bei einer Variation einer der zwei Variablen;

Bestimmen eines normalisierten Änderungsmaßes aus der Änderung der bezüglich einer gewählten Bezugsimpedanzmessung normalisierten Impedanzmessungen;

Bestimmen der Antwort des normalisierten Änderungsmaßes auf eine Variation der anderen von den zwei Variablen; und selektives Bestimmen von Eigenschaften eines Teils des Körpers aus der Antwort.

5 Die oben erwähnte und im Folgenden ausführlicher beschriebene Arbeit hat zu der bis jetzt nicht erkannten, überraschenden Erkenntnis geführt, daß, abhängig davon, mit welchem Teil des Systems die Impedanz oder Impedanzänderung assoziiert ist, ein beträchtlicher Unterschied in der Weise, 10 auf die Impedanzänderungen in einem dynamischen System mit der Frequenz variieren, vorhanden sein kann.

Besonders im Fall von in vivo Untersuchungen des menschlichen oder tierischen Körpers und in Anbetracht der Impedanzen im Rumpf des Körpers fällt die mit dem Herzzyklus 15 assoziierte Impedanzänderung bei einer Zunahme der Frequenz beträchtlich rascher als die mit dem Atmungszyklus assoziierte, ein Phänomen, das von keiner bisher gemachten Untersuchung erwartet wurde. Es wird festgestellt, daß die mit unterschiedlichen dynamischen Merkmalen des Körpers assoziierte temporale Änderung der Impedanz eine Funktion der 20 Frequenz ist, wobei die Funktion davon abhängt, mit welchem dynamischen Merkmal die Impedanzänderung assoziiert ist.

In den meisten Fällen besteht die Änderung des inneren Zustands des Körpers in einer Änderung der Geometrie wenigstens eines Teils des Körpers. Im menschlichen Körper können 25 derartige Änderungen zum Beispiel durch einen stoßweisen Blutstrom verursachte Änderungen der Querschnittsfläche von Blutgefäßen sein. Derartige Änderungen können auch Änderungen des Luftvolumens und folglich der Größe der Lungen oder 30 Änderungen des Blutvolumens im Herzen sein. Nicht medizinische oder nicht tierärztliche Anwendungen der Erfindung sind ebenfalls vorstellbar.

Die Messungen der elektrischen Impedanz werden vorzugsweise an ausgewählten unterschiedlichen Punkten einer zyklischen Änderung des inneren Zustands des Körpers vorgenommen. 35 Diese Punkte werden vorzugsweise so gewählt, daß sie im wesentlichen der Spitze und dem Tiefpunkt der mit der zykli-

schen Änderung assoziierten zyklischen Fluktuation der Impedanz entsprechen.

Im Fall des menschlichen Körpers können die jeweiligen Signale durch Vornehmen von Messungen synchron zu einer zyklischen Variation des Zustands eines bestimmten Körperteils erhalten werden. Herzsynchrone Signale können zum Beispiel mit dem Herzen zusammenhängen, wobei die Messungen mit einem Punkt im Verlauf des ECG der Versuchsperson synchronisiert werden, während mit dem Einatmen und Ausatmen einer Versuchsperson synchronisierte Messungen mit den Lungen zusammenhängen können.

Die erhaltenen Signaldarstellungen repräsentieren vorzugsweise nur den Realteil der Impedanzmessungen. In vielen Fällen wird angenommen, daß die kapazitiven Komponenten von Impedanzmessungen Fehlern unterworfen sein können und deshalb nicht verlässlich sind.

Bei einer weiterentwickelten Form der Erfindung schließt das Verfahren das Erzeugen eines tomographischen Bilds des Körperteils unter Verwenden von die Eigenschaften des Körperteils repräsentierenden Signalen ein.

Das beobachtete Phänomen kann zum Beispiel beim Erzeugen tomographischer Bilder eines Schnitts durch den menschlichen Körper verwendet werden. Indem man sich das mit temporären Änderungen assoziierte unterschiedliche Frequenzverhalten von Organen zunutze macht, können Organauflösung und Gewebedifferenzierung verbessert werden.

Die elektrischen Signale liegen geeigneterweise im kHz-Frequenzbereich, wobei zwischen der niedrigsten und der höchsten Frequenz vorzugsweise ein numerischer Unterschied von wenigstens einer Größenordnung liegt. Es ist wesentlich einfacher, im Bereich von kHz zu arbeiten, als im Bereich von MHz.

Weitere Einzelheiten der Erfindung sind aus der folgenden Beschreibung mit Bezug auf die beigefügten Zeichnungen erkennbar.

Figur 1 zeigt schematisch die an einer Gruppe von menschlichen Versuchspersonen ausgeführten Tests, um frequenzbasierte Impedanzmessungen zu erhalten;

5 Figur 2a und 2b zeigen die Ergebnisse von zwei der an einer Versuchsperson bei zwei unterschiedlichen Frequenzen durchgeführten Tests;

Figur 3 stellt eine einfache Form einer elektrischen Ersatzschaltung für Gewebe dar;

10 Figur 4 zeigt die Ergebnisse einer anderen Art und Weise der Modellierung von Impedanzeigenschaften von Gewebe;

Figur 5 zeigt die mit unterschiedlichen Bereichen von Interesse innerhalb eines Körpers assoziierte Widerstandsänderung zwischen Einatmen und Ausatmen einer Versuchsperson als Funktion der Frequenz; und

15 Figur 6 zeigt tomographische Bilder der Widerstandsänderung zwischen Einatmen und Ausatmen bei unterschiedlichen Frequenzen.

Die zu der vorliegenden Erfindung führenden Untersuchungen werden nun ausführlicher beschrieben.

20 Durch Anlegen eines sinusförmig variierenden Stroms mit konstanter Spitze-Spitze-Amplitude von 1 mA zwischen dem linken Oberarm 1 und der linken Wade 2 einer Versuchsperson und Messen des sich zwischen dem rechten Oberarm 3 und der rechten Wade 4 ergebenden Potentials, wie in Figur 1 gezeigt, wurden vierpolige Impedanzmessungen vorgenommen. Die erhaltenen Meßwerte sollten im Prinzip mit der Impedanz des Rumpfs 5 zusammenhängen. Die verwendeten Elektroden waren vom Typ Ag/Cl (Conmed 140-2545, Warenzeichen) und die gemessenen Elektrodenimpedanzen waren bei 9,6 kHz typisch
25 <500 Ohm.
30

Die Frequenz der Stromwellenform wurde nacheinander von 9,6 kHz auf 614,4 kHz verdoppelt und jede Stufe dauerte 3,33 ms. Dies erlaubte, einen vollständigen Satz von Messungen bei 7 Frequenzen mit einem Abstand von 3,33 ms zwischen Sätzen in 26,7 ms vorzunehmen, und ergab so 37,5 Datensätze pro Sekunde. Die aufgezeichneten Potentiale wurden zunächst verstärkt und dann unter Verwenden eines Hochfrequenz-

35

Multiplizierers demoduliert, um die In-Phase-Komponente des Signals, mit anderen Worten, den Realteil der komplexen Impedanz zu extrahieren. Eine im Verstärker verwendete Wechselstromkopplung erlaubte, daß das Signal innerhalb der Zeiträume von 3,3 ms besser als 0,1% einschwang. Das sich ergebende Signal wurde dann tiefpaßgefiltert (4-Pol mit 3 dB bei 25 Hz), bevor es mit 50 oder 200 Abtastungen pro Sekunde und einer Auflösung von 12 Bit digitalisiert und zu einem Computer geleitet wurde. Die A-D-Schnittstelle war ein DAS-8PGA8 (Keithley) und der Computer ein Research Machines 386/20. Daten wurden unter Verwenden handelsüblicher Software (Asyst, EasyestLX, Keithley) gesammelt. Das System wurde unter Verwenden von Widerständen von bis zu 20 Ohm und parallelen Kombinationen aus Widerstand und Kondensator (300 Ohm und 10 nF) zum Repräsentieren der Elektroden kalibriert. Die Meßgenauigkeit lag über die 7 Frequenzen innerhalb von 3%.

Für die Messungen wurden 12 normale Versuchspersonen ohne bekannte Atmungs- oder Herzabnormalitäten verwendet (Durchschnittsalter 37 Jahre; Bereich von 23 Jahre bis 51 Jahre; 9 Männer und 3 Frauen). Obwohl in Figur 1 nicht gezeigt, wurden die Versuchspersonen während der Messungen auf eine isolierende Oberfläche gesetzt und legten ihre Hände auf eine hölzerne Bank. Es wurde darauf geachtet, daß sich die Knie während der Messungen nicht berührten, da dies einen unkontrollierten Pfad für Stromfluß darstellen würde.

Von jeder Versuchsperson wurden zwei Aufzeichnungen oder Messungssätze erstellt, die erste mit einer Dauer von 10 Sekunden und die zweite mit einer Dauer von 40 Sekunden. Während der ersten Aufzeichnung wurde die Versuchsperson gebeten, die gesamte Lungenkapazität einzuatmen und ihren Atem während der 10 Sekunden dauernden Aufzeichnung anzuhalten. Während der zweiten Aufzeichnung hielt jede Versuchsperson wieder 10 Sekunden lang ihren Atem an, wurde dann aber gebeten, auszuatmen und weitere 30 Sekunden lang normal zu atmen. Jede Aufzeichnung wurde als 2048 Datenpunkte gesammelt.

Die erste Aufzeichnung wurde dazu verwendet, den Realteil der absoluten Impedanz bei den sieben Frequenzen und auch die Amplitude der mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen zu messen. Die zweite wurde dazu verwendet, die Amplitude der Impedanzänderung bei dem auf das Anhalten des Atems folgenden Ausatmen aufzuzeichnen. Wegen der hohen Abtastrate von $37,5 \text{ s}^{-1}$ wurden die Messungen bei den 7 Frequenzen eigentlich gleichzeitig vorgenommen. Die Messungen der Amplituden der mit Herz und Atmung zusammenhängenden Komponenten erfolgten durch Drucken der Wellenformen und darauffolgendes Messen der Spitze-Spitze-Amplitude der Signale von Hand. In allen Fällen wurden die Wellenformen bei 10 Hz digital tiefpaßgefiltert, um Störungen zu verkleinern. Es stellte sich heraus, daß als Ergebnis des Filterns keine Abschwächung der mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen auftrat.

Eine Darstellung der bei 9,6 kHz gemessenen Impedanz aus einer der 40 Sekunden dauernden Aufzeichnungen ist in Figur 2a von den beigefügten Zeichnungen gezeigt. Die mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen sind während der ersten 12 Sekunden, in denen der Atem angehalten wird, deutlich sichtbar. Beim Ausatmen fällt die Impedanz und die Änderungen während der periodischen Atmung sind sichtbar. Die mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen zeigen während der Systole eine rasche Abnahme der Impedanz und dann eine langsamere Zunahme während der Diastole. Bei einer Versuchsperson wurde das ECG aufgezeichnet und bestätigte, daß die rasche Abnahme der Impedanz dem Beginn der Herz-Systole entsprach.

Figur 2b zeigt die ebenfalls bei derselben Aufzeichnung wie der in Figur 2a gezeigten bei 307 kHz gemachten Messungen. Es ist deutlich sichtbar, daß die relative Amplitude der mit dem Herzen und der Atmung zusammenhängenden Änderungen bei den jeweiligen Frequenzen unterschiedlich ist, wobei die mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen in der bei 307 kHz gemachten Aufzeichnung kleiner sind.

Die Gruppenmittelwerte von bei den 7 Frequenzen gemessenen Impedanzen und die Amplituden der mit der Atmung und dem Herzen zusammenhängenden Änderungen sind unten in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Die mittlere Impedanz und die mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen wurden während des 10 Sekunden dauernden Anhaltens des Atems auf voller Lungenkapazität gemessen. Die Atmungskomponente wurde aus der zweiten Aufzeichnung als die Änderung von voller Lungenkapazität auf normale periodische Atmung gemessen. In allen Fällen ist der Realteil der Impedanz gezeigt, so daß diese im Fall der Atmungsänderungen als Ohm und im Fall der mit dem Herz zusammenhängenden Änderungen als Milliohm angegeben sind. Die in Figur 2a und 2b dargestellten Aufzeichnungen zeigen mittlere Impedanzen bei voller Lungenkapazität von etwa 21,2 Ohm bei 9,6 kHz und 14,2 Ohm bei 307 kHz. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Gruppenmitteln von 24,56 Ohm bei 9,6 kHz und 17,81 Ohm bei 307 kHz. Für alle Messungen sind Standardabweichungen angegeben.

Diese Standardabweichungen sind ziemlich groß, da sie sowohl von der Gestalt und der Größe der Versuchsperson als auch von den inneren Widerständen abhängen. In Tabelle 2 sind normalisierte Ergebnisse so dargestellt, daß 100% die Messung bei 9,6 kHz repräsentiert. Die hier angegebenen Standardabweichungen sind sehr viel kleiner als in Tabelle 1, da sie nur die Änderung der Impedanz mit der Frequenz in jeder Person zeigen.

Frequenz (kHz)	Impedanz (Ω) Z	Atmungskomponente (Ω) δZ_r	Herzkomponente ($\Omega \times 10^{-3}$) δZ_c
9,6	24,56 \pm 4,09	1,68 \pm 0,43	98,4 \pm 33,0
19,2	23,93 \pm 4,10	1,66 \pm 0,43	89,1 \pm 32,5
38,4	22,64 \pm 4,08	1,62 \pm 0,42	79,4 \pm 32,7
76,8	21,04 \pm 3,96	1,55 \pm 0,41	63,5 \pm 26,2
153,6	19,35 \pm 3,78	1,47 \pm 0,39	54,1 \pm 22,5
307,2	17,81 \pm 3,50	1,37 \pm 0,36	40,4 \pm 17,9
614,4	15,70 \pm 2,80	1,10 \pm 0,30	28,2 \pm 12,4

5 Tabelle 1 zeigt Mittelwertdaten für die 12 Versuchspersonen. Die Atmungskomponente (δZ_r) ist die mit der Atmung zusammenhängende Impedanzänderung, d.h. die Impedanzänderung zwischen der vollen Lungenkapazität (Atem angehalten) und normaler periodischer Atmung. Die Herzkomponente (δZ_c) ist die mit dem Herzen zusammenhängende Impedanzänderung gemessen aus der Spitze-Spitze-Amplitude des fluktuierenden Impedanzsignals bei voller Lungenkapazität.

Frequenz (kHz)	Impedanz (Ω) Z	Atmungskomponente (Ω) δZ_r	Herzkomponente ($\Omega \times 10^{-3}$) δZ_c
9,6	100	100	100
19,2	97,4 \pm 1,1	98,9 \pm 1,2	89,9 \pm 6,2
38,4	92,0 \pm 1,4	96,5 \pm 2,3	78,7 \pm 8,9
76,8	85,4 \pm 2,0	92,1 \pm 3,4	63,1 \pm 9,1
153,6	78,4 \pm 2,5	87,5 \pm 3,8	53,7 \pm 8,6
307,2	72,2 \pm 2,4	80,1 \pm 5,2	40,7 \pm 10,5
614,4	64,0 \pm 2,1	65,4 \pm 3,4	28,2 \pm 6,5

10

Tabelle 2 zeigt Mittelwertdaten für die 12 Versuchspersonen. Die Werte sind vor Bilden des Mittelwerts für die Gruppe auf die bei 9,6 kHz gemachten Messungen normalisiert worden.

15 In allen zwölf Fällen nahm die Amplitude der mit dem Herzen zusammenhängenden Impedanzänderungen (δZ_c) bei ansteigender Frequenz rascher ab als die mit der Atmung zusammenhängende Impedanzänderung (δZ_r). Die mit dem Herzen zusammenhängende Änderung fiel von 100% auf 28,2% (Bereich 18,6%-39,4%). Die mit der Atmung zusammenhängende Änderung
20 fiel von 100% auf 65,4% (Bereich 59,8%-71,1%). In biologischem Gewebe wurde typischerweise eine Abnahme der Impedanz mit der Frequenz festgestellt, aber der Unterschied im Fall der Herz- und Atmungskomponenten war unerwartet. Spätere von den Erfindern durchgeführte Untersuchungen haben diese Be-
25 funde bestätigt, und mit einer unterschiedlichen Atemmustern folgenden Versuchsperson und unter Verwenden verschiedener unterschiedlicher Konfigurationen von Elektroden durchge-

führte Tests haben ebenfalls mit den oben beschriebenen konsistente Ergebnisse geliefert. Weil die Relaxationsfrequenz von Blut typischerweise mit 1-3 MHz angegeben wird, wurde erwartet, daß die mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen bei Frequenzen von bis zu 600 kHz nicht signifikant in der Amplitude fallen würden. Es wurde einiges an Modellierung betrieben, um diese Beobachtung eines relativ raschen Abfalls der Amplitude der mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen zu untersuchen.

Viele Untersuchungen haben eine einfache R-C-Kombination, wie in Figur 3 gezeigt, dazu verwendet, die Gewebeimpedanz zu modellieren. In diesem Fall kann R schwach mit extrazellulärer Leitung und S mit intrazellulärer Leitung über die durch C repräsentierten Membrankapazitäten zusammenhängen. Eine gute Anpassung an in vivo Daten kann jedoch nicht erhalten werden, da es in Gewebe eine Dispersion von Zeitkonstanten gibt; mit anderen Worten, in Gewebe ist ein Bereich von Zeitkonstanten vorhanden.

Einige Untersuchungen haben Suszeptanz-Konduktanz-Plots (H. Kanai, M. Haeno and K. Sakamoto, Electrical measurement of fluid distribution in legs and arms, Medical Progress through Technology, 12, 159-170, 1987) basierend auf der Arbeit von Cole und Cole (K.S. Cole and R.H. Cole, Dispersion and Absorption in Dielectrics, Journal of Chemical Physics, 9, 341-351, 1941) dazu verwendet, die Orte von Gewebe-Ersatzschaltungen zu erhalten. Diese erfordern, daß Messungen über viele Frequenzen gemacht werden und daß sowohl reale als auch imaginäre Komponenten verfügbar sind. In der oben beschriebenen Untersuchung wurden Messungen bei nur sieben Frequenzen vorgenommen und es wurde nur der Realteil aufgezeichnet. Es ist möglich, die Außer-Phase-Komponente aufzuzeichnen, aber es wird angenommen, daß Kabelkapazitäten und Körperkapazität gegenüber Masse eine in vivo Aufzeichnung der Außer-Phase-Komponente unzuverlässig machen. Deswegen und aufgrund der Tatsache, daß die Messungen nur bei sieben Frequenzen vorgenommen wurden, sind die Ergebnisse wie folgt modelliert worden:

Eine allgemeine Impedanz, die in der komplexen Impedanzebene einen Kreis beschreibt, kann geschrieben werden als:

$$Z = R_{\infty} + (R_0 - R_{\infty}) / (1 + (jf/f_r)^{\alpha}) \quad (1)$$

wobei R_{∞} die Impedanz bei sehr hohen Frequenzen, R_0 die Impedanz bei niedriger Frequenz, f die Frequenz und f_r die Relaxationsfrequenz für das Gewebe und α die die Cole-Cole-Verteilungsfunktion charakterisierende Konstante ist. Extrahieren des Realteils aus Gleichung (1) ergibt:

$$Z(RP) = R_{\infty} + (R_0 - R_{\infty}) \left[\frac{1 + (f/f_r)^{\alpha} \cos(1-\alpha)\pi/2}{[1 + (f/f_r)^{\alpha} \cos(1-\alpha)\pi/2]^2 + [1 + (f/f_r)^{\alpha} \sin(1-\alpha)\pi/2]^2} \right] \quad (2)$$

Um konsistent mit der Notation von Figur 3 zu sein, ist $R = R_0$ und $R_{\infty} = RS/(R+S)$.

Dies wurde dazu verwendet, eine Anpassung nach der Methode der kleinsten Quadrate an die Daten von Tabelle 1 durchzuführen. Die Parameter R , S , f_r und α wurden somit für die Gesamtimpedanz, die Atmungskomponente und die Herzkomponente erhalten. Die Ergebnisse dieser Modellierung sind in Figur 4 dargestellt, die sowohl die gemessenen Werte der unterschiedlichen Impedanzkomponenten als auch die entsprechenden Werte aus dem Modell zeigt. Die Kurven sind: gemessene absolute Impedanz 20, gemessene Herzkomponente 21, gemessene Atmungskomponente 22, modellierte absolute Impedanz 23, modellierte Herzkomponente 24 und modellierte Atmungskomponente 25, alle gezeigt als Prozentsätze der Messung bei 9,6 kHz.

Die Modellierung zeigt, daß die gemessenen Daten sehr gut an Gleichung (2) modelliert werden können. Die folgenden Parameter wurden erhalten:

$$\begin{aligned} \text{Gesamtimpedanz: } R &= 26,13 \, \Omega \\ S &= 23,38 \, \Omega \\ f_r &= 158 \, \text{kHz} \\ \alpha &= 0,39 \end{aligned}$$

Mit der Atmung zusammenhängende Komponente:

$$\begin{aligned} R &= 1,68 \, \Omega \\ S &= 1,44 \, \Omega \\ f_r &= 421,5 \, \text{kHz} \\ \alpha &= 0,21 \end{aligned}$$

Mit dem Herz zusammenhängende Komponente:

$$\begin{aligned} R &= 118,7 \, \Omega \\ S &= 7,26 \, \Omega \\ f_r &= 86,8 \, \text{kHz} \\ \alpha &= 0,43 \end{aligned}$$

Man kann argumentieren, daß es logischer ist, die mit Herz und Atmung zusammenhängenden Komponenten als eine Störung der Grundimpedanz anzusehen. Falls die Modellierung auf diese Art und Weise erfolgt, kann man die entsprechenden Änderungen von R und S finden, die die Beobachtungen erklären. Die Ergebnisse davon sind wie folgt:

Mit der Atmung zusammenhängende Komponente:

$$\begin{aligned} \text{Änderung von R ist } &1,45 \, \Omega \\ \text{Änderung von S ist } &3,83 \, \Omega \end{aligned}$$

Mit dem Herzen zusammenhängende Komponente:

$$\begin{aligned} \text{Änderung von R ist } &0,104 \, \Omega \\ \text{Änderung von S ist } &0,136 \, \Omega \end{aligned}$$

Wie aus dem Obigen ersichtlich ist, zeigen die Messungen der Rumpfindpedanz einen Abfall mit der Frequenz, der unter Verwenden einer Cole-Cole-Gleichung sehr gut modelliert werden kann. Der Abfall der Impedanz in einer Einzelperson ist sehr konsistent. Die Unterschiede in den absoluten Impedanzen zwischen Personen sind jedoch ziemlich groß und geben wahrscheinlich weitgehend Unterschiede in Körperform und -größe wieder. Falls für den Rumpf ein vereinfachtes Modell angenommen würde, dann wäre es möglich, die Impedanz durch Gewebevolumen auszudrücken. Ein derartiges vereinfachtes Modell würde jedoch so viele Annahmen erfordern, daß sein Nutzen zweifelhaft wäre.

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied in der Art und Weise, auf die mit Herz und Atmung zusammenhängende Impedanzänderungen mit der Frequenz variieren. Falls ein Mehrfrequenzsystem zur elektrischen Impedanztomographie (EIT) zum Berechnen des Impedanzspektrums für jeden Bildpunkt verwendet wird, dann ist es möglich, Herz- und Atmungssignale auf der Grundlage ihres unterschiedlichen Frequenzverhaltens zu identifizieren. Einfrequenz-EIT-Bilderzeugung hat Bilder von Impedanzänderungen sowohl vom Herzen als auch von den Lungen gezeigt, aber die räumliche Auflösung ist schlecht und in vielen Fällen ist es nicht möglich, Gewebe zu differenzieren. Die veröffentlichten in vivo Bilder haben eine 2D-Lösung verwendet, um sich an ein 3D-Problem anzupassen, und die räumliche Auflösung beträgt bestenfalls 10% des abgebildeten Durchmessers. Basierend auf der vorliegenden Erfindung ist es jedoch durch Vornehmen von Mehrfrequenzmessungen möglich, Gewebe auf der Grundlage des Impedanzspektrums und des Spektrums der Änderungen der Impedanzänderungen zu identifizieren.

Es wurde erwartet, daß die Gewebeimpedanz mit der Frequenz fallen würde, und daß die Änderungen während der Lungenventilation auf ähnliche Weise fallen würden. Falls die mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen jedoch aus Änderungen der Blutverteilung stammen, dann würden vielleicht nur kleine Änderungen mit der Frequenz erwartet werden. Blut besitzt keine Alpha-Dispersion, aber eine Beta-Dispersion wird beobachtet. Eine Relaxationsfrequenz (d.h. die 3 dB Frequenz, die der mittleren Gewebezeitkonstante entspricht) für Blut von 3 MHz wurde vorgeschlagen (Kanai), und andere Untersuchungen haben Werte von etwa 1-2 MHz ergeben. Falls diese Werte korrekt sind, dann sollten über den Frequenzbereich der Messungen der oben beschriebenen Tests (9,6 bis 614 kHz) relativ kleine Änderungen zu sehen sein. Die Modellierung der mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen zeigte eine Relaxationsfrequenz von 86,8 kHz, was nicht mit Kanais Zahlen für Blut konsistent ist.

Eine mögliche Erklärung für die Beobachtungen bei den oben beschriebenen Tests besteht darin, daß der Ursprung der mit dem Herzen zusammenhängenden Impedanzänderungen die pulsierenden Blutvolumenänderungen im oberen Teil des pulmonalen Baums sein könnten. Diese könnten durch das nicht pulsierende Lungengewebe, das eine bei hohen Frequenzen abnehmende Impedanz aufweist, und somit die relative Größe der mit dem Herzen zusammenhängenden Impedanzänderungen verkleinert, geschuntet werden. Es wurde gezeigt, daß mit dem Herzen zusammenhängenden Impedanzänderungen aus dem Bereich der Lungen aufgezeichnet werden können, und daß diese von Änderungen im Blutvolumen der Lungen herrühren könnten. Die meisten dieser Änderungen treten wahrscheinlich in den größeren Gefäßen auf, wo der Druckverlauf pulsartig ist und folglich Änderungen des Gefäßquerschnitts auftreten. Zwei Gründe können gefunden werden, um die Lungen als den wahrscheinlichsten Ursprung der mit dem Herzen zusammenhängenden Änderungen zu identifizieren. Erstens fällt die Impedanz während der Systole, wogegen man erwarten würde, daß die Impedanz des Herzens ansteigt, und zweitens würde man für ein großes undispergiertes Blutvolumen, wie es im Herzen und in Hauptgefäßen zu finden ist, erwarten, die aus Messungen am gesamten Blut gefundene hohe Relaxationsfrequenz zu sehen. Es ist jedoch nicht möglich, einen einfachen Vergleich zwischen der Frequenzdispersion von Blut und der des gesamten Rumpfs zu ziehen.

Es wurden weitere Untersuchungen der Frequenzantwort der mit unterschiedlichen Bereichen eines tomographischen Bilds eines Querschnitts eines menschlichen Rumpfs assoziierten Impedanzänderungen durchgeführt. Figur 5 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchungen grafisch, wobei die horizontale Achse die Frequenz angibt und die vertikale Achse das als ein Prozentsatz ausgedrückte Verhältnis zwischen der Änderung des Widerstands zwischen Einatmen und Ausatmen, bezogen auf den Widerstand beim Ausatmen angibt, $(Z_{\text{insp}} - Z_{\text{exp}}) / Z_{\text{exp}}$.

Die Versuchsperson wurde gebeten, voll einzuatmen und den Atem anzuhalten, und dann voll auszuatmen und wieder den Atem anzuhalten. Die vier Kurven 30, 31, 32 und 33 zeigen die Frequenzantwort unterschiedlicher Bereiche von klinischem Interesse, und stellen jeweils die Antwort der rechten Lunge, die Antwort der linken Lunge, die Antwort der Wirbelsäule, und die Antwort des zentralen Bereichs des Bilds, von dem man annimmt, daß er das Herz-Kreislauf-System repräsentiert, dar.

Die Kurven von Figur 5 zeigen deutlich, wie durch Untersuchen der Frequenzantwort der dynamischen Impedanzänderungen eine selektive Bestimmung unterschiedlicher Teile des tomographischen Bilds möglich ist. Die Steigungen der Kurven, speziell im Frequenzbereich 0-100 kHz, zeigen einen klaren Unterschied für unterschiedliche anatomische Bereiche von Interesse. Wie erwartet ist die zur Wirbelsäule gehörende Antwort eine so gut wie flache Linie, da die Wirbelsäule im Verlauf des Atmungszyklus eine minimale Zustandsänderung zeigt. Jede Änderung dieses Werts wird wahrscheinlich von einer gewissen Verunreinigung durch Lungendaten im ausgewählten Bereich verursacht.

Figur 6 zeigt einen Satz von EIT-Bildern, die die Verwendung des oben erwähnten Effekts veranschaulichen. Die acht Bilder wurden unter Verwenden einer Standard-EIT-Technik erzeugt, wobei die Impedanzmessungen so gut wie gleichzeitig bei acht unterschiedlichen elektrischen Signalfrequenzen von 9,6 kHz bis 1228,8 kHz vorgenommen werden, und aufeinanderfolgende Bilder eine Verdopplung der Frequenz repräsentieren. Die Werte der Bildpunkte in den Bildern repräsentieren die Werte von $(Z_{\text{insp}} - Z_{\text{exp}}) / Z_{\text{exp}}$ im Verlauf des Atmungszyklus, d.h. Widerstandsänderung bezogen auf Widerstand beim Ausatmen. Die Bilder sind auf die maximale Änderung im Bildsatz normalisiert. Die progressiven Änderungen in den Bildern bei Erhöhen der Frequenz veranschaulichen die Verwendung der Technik der Erfindung, wobei derartige Änderungen vor der Erfindung in keiner Weise vorhergesagt wurden.

Die zum Erzeugen der Kurven in Figur 5 verwendeten Werte werden durch selektives Lokalisieren von interessierenden Bereichen auf einem Bild und Bestimmen von Widerstandswerten für diese Bereiche aus diesen Bildern entnommen. Insbesondere wurden für jeden Lungenbereich die Bilddaten untersucht, um die mit dieser Lunge assoziierte größte Änderung des Widerstands im Verlauf des Atmungszyklus bei 9,6 kHz herauszufinden. Dann wurde ein Bereich bestimmt, der Bildpunkte enthielt, die im Verlauf des Zyklus eine Änderung des Widerstands von 50% und darüber von dieser größten Änderung zeigten, und es wurde angenommen, daß dieser Bereich die Fläche dieser Lunge repräsentiert. Die für die Kurven von Figur 5 verwendeten Werte repräsentieren Mittelwerte über den relevanten Bereich. Ein ähnlicher Ansatz wurde dazu verwendet, einen zentralen Bereich des Bilds zu fixieren und deshalb Kurve 33 in Figur 5 zu erzeugen. Für den Bereich der Wirbelsäule wurde dieser nach Augenmaß aus statischer Zweifrequenz-Bilderzeugung fixiert, und die Werte wurden wieder dazu verwendet, Kurve 32 in Figur 5 zu konstruieren, die Mittelwerte über diesen Bereich repräsentiert.

Die Erfindung wurde mit Bezug auf mit dem Herzen und der Atmung zusammenhängende Impedanzantwort beschrieben und veranschaulicht. Es sollte jedoch klar sein, daß sie auch auf die Untersuchung unterschiedlicher Teile des menschlichen oder tierischen Körpers, in dem eine Änderung des inneren Zustands auftritt, angewendet werden kann. Die Erfindung kann zum Beispiel bei der Untersuchung der Bewegung von Lebensmitteln oder Fluid durch die Speiseröhre einer Versuchsperson oder der Bewegungen der Mageninhalte einer Versuchsperson Anwendung finden. Die Bewegung der Inhalte oder Peristaltikeffekte werden die Änderung des inneren Zustands liefern. Die Technik könnte auch außerhalb der Bereiche Medizin oder Tiermedizin Anwendung finden.

93923638.6

ANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Untersuchung der elektrischen Impedanz eines Körpers, der eine Änderung seines inneren Zustands zeigt, wobei das Verfahren umfaßt:

Anlegen von elektrischen Abfragesignalen bei unterschiedlichen Frequenzen an den Körper;

Erhalten von Signalen, die elektrische Impedanzmessungen bei den unterschiedlichen Frequenzen sowohl, als erste elektrische Impedanzmessungen, vor, als auch, als zweite elektrische Impedanzmessungen, nach einer Änderung des inneren Zustands des Körpers repräsentieren, wobei die erhaltenen Signale deshalb mit einer Variation zweier Variablen, nämlich (i) Frequenz und (ii) innerer Zustand des Körpers, assoziiert sind;

Bestimmen der Änderung in den Impedanzmessungen bei einer Variation einer der zwei Variablen;

Bestimmen eines normalisierten Änderungsmaßes aus der Änderung der bezüglich einer gewählten Bezugsimpedanzmessung normalisierten Impedanzmessungen;

Bestimmen der Antwort des normalisierten Änderungsmaßes auf eine Variation der anderen von den zwei Variablen; und

selektives Bestimmen von Eigenschaften eines Teils des Körpers aus der Antwort.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Änderung des inneren Zustands des Körpers eine Änderung der Geometrie wenigstens eines Teils des Körpers mit sich bringt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin die ersten elektrischen Impedanzmessungen und die zweiten elektrischen Impedanzmessungen ausgewählten unterschiedlichen Punkten in einer zyklischen Änderung des inneren Zustands des Körpers entsprechen.

4. Verfahren nach Anspruch 3, worin die jeweiligen Messungen an Punkten erfolgen, die so gewählt sind, daß sie im wesentlichen Höchst- und Tiefstwerten der zyklischen Änderung entsprechen.

5

5. Verfahren nach jedem der vorangehenden Ansprüche, worin die erhaltenen Signale nur den Realteil der elektrischen Impedanzmessungen repräsentieren.

10

6. Verfahren nach jedem der vorangehenden Ansprüche, worin die elektrischen Impedanzmessungen im kHz-Frequenzbereich liegen.

15

7. Verfahren nach Anspruch 8, worin ein numerischer Unterschied von wenigstens einer Größenordnung zwischen der niedrigsten und höchsten Frequenz besteht.

20

8. Verfahren nach jedem der vorangehenden Ansprüche, worin der Körper ein menschlicher oder tierischer Körper einer Versuchsperson oder eines Versuchstiers ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, worin der Körperteil ein Organ oder Organe des Körpers ist.

25

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder Anspruch 9, worin die elektrischen Signale an den Rumpf des Körpers angelegt werden und der Körperteil das Herz oder wenigstens eine Lunge des Körpers ist.

30

11. Verfahren nach Anspruch 10, worin die ersten elektrischen Impedanzmessungen erfolgen, wenn der Atem der Versuchsperson nach dem Einatmen angehalten wird, und die zweiten elektrischen Impedanzmessungen erfolgen, wenn der Atem der Versuchsperson nicht länger angehalten wird.

12. Verfahren nach jedem der Ansprüche 9 bis 11, worin die jeweiligen Signale erhalten werden, indem Messungen synchron zu einer zyklischen Variation des Zustands des Körperteils vorgenommen werden.

5

13. Verfahren nach jedem der vorangehenden Ansprüche, das das Verwenden elektrischer Impedanztomographietechniken (EIT) zum Erzeugen von Bildern des Körperteils durch Verwenden von die Eigenschaften des Körperteils repräsentierenden Signalen enthält.

10

0669 822

07.01.99
1/6

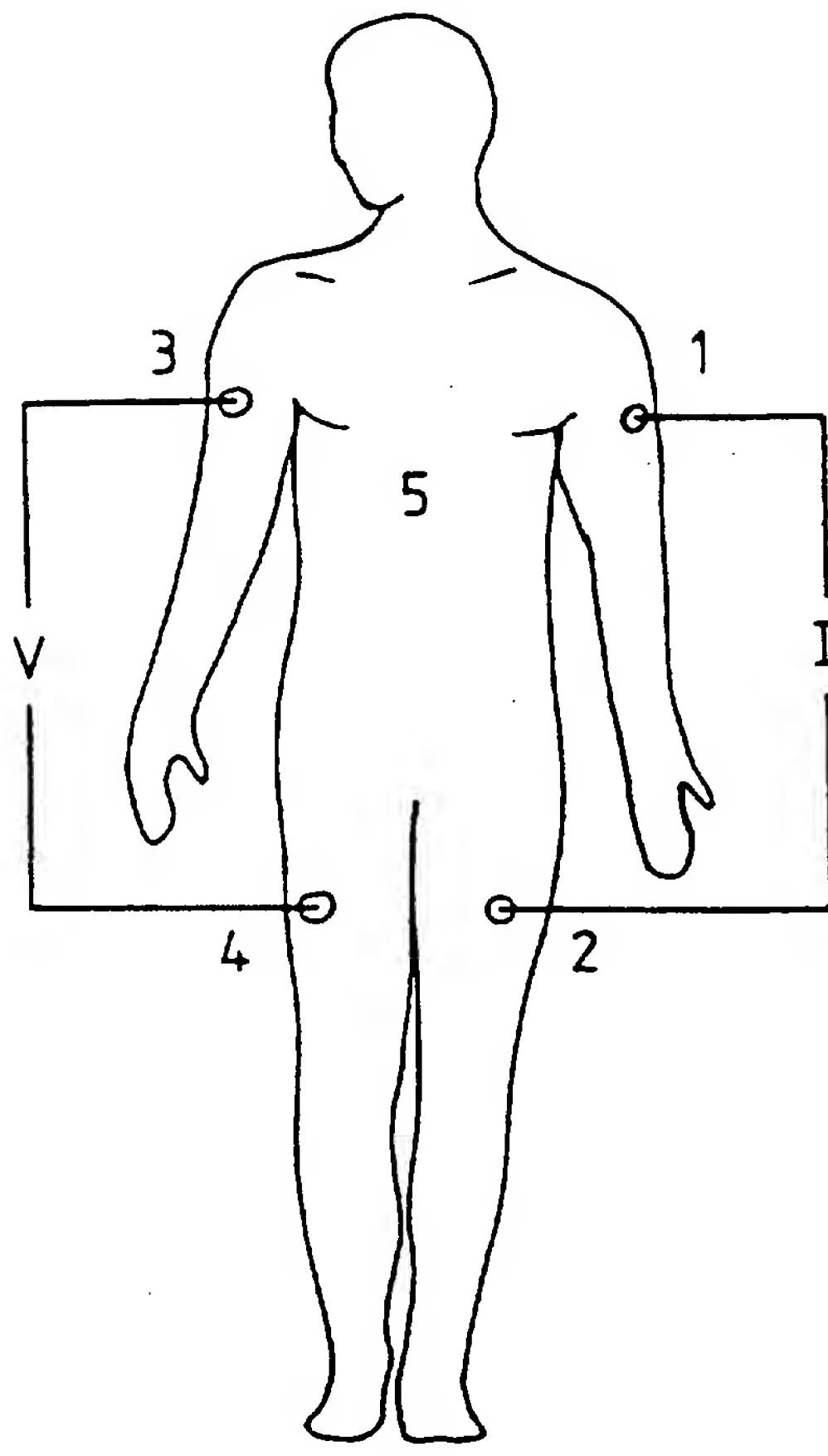


Fig.1

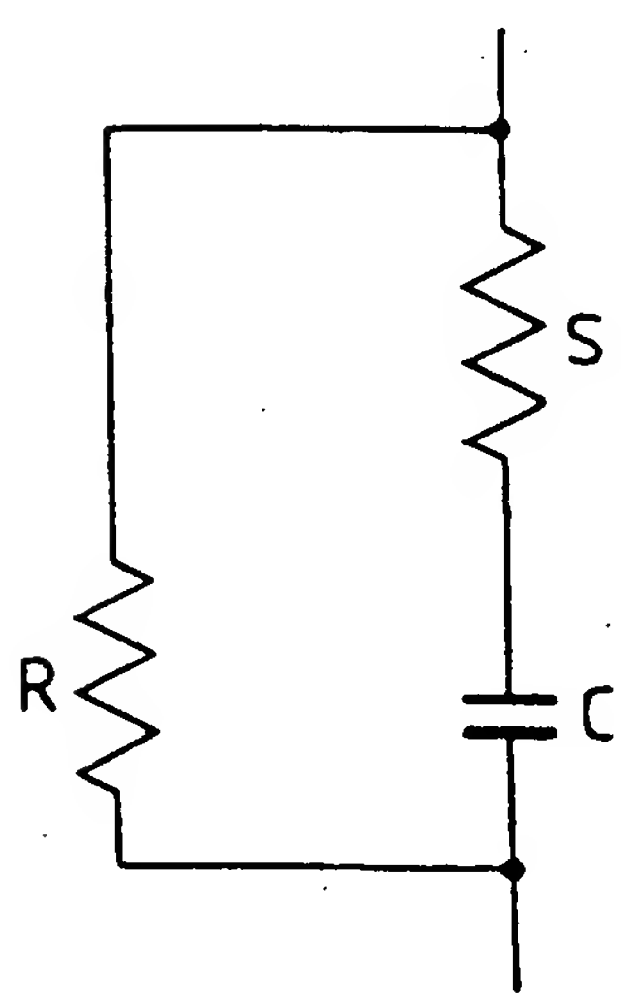


Fig.3

07.01.98

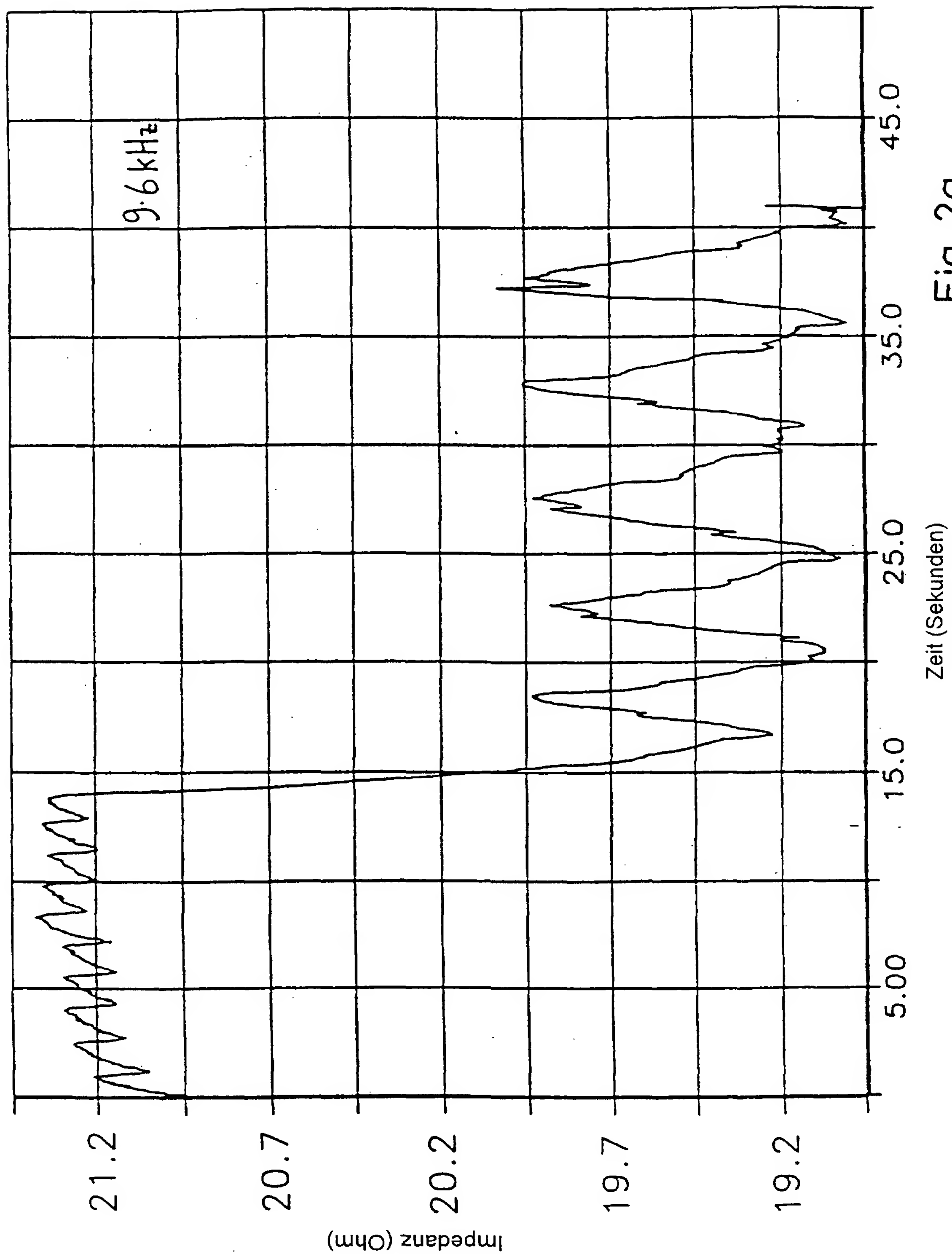


Fig. 2a

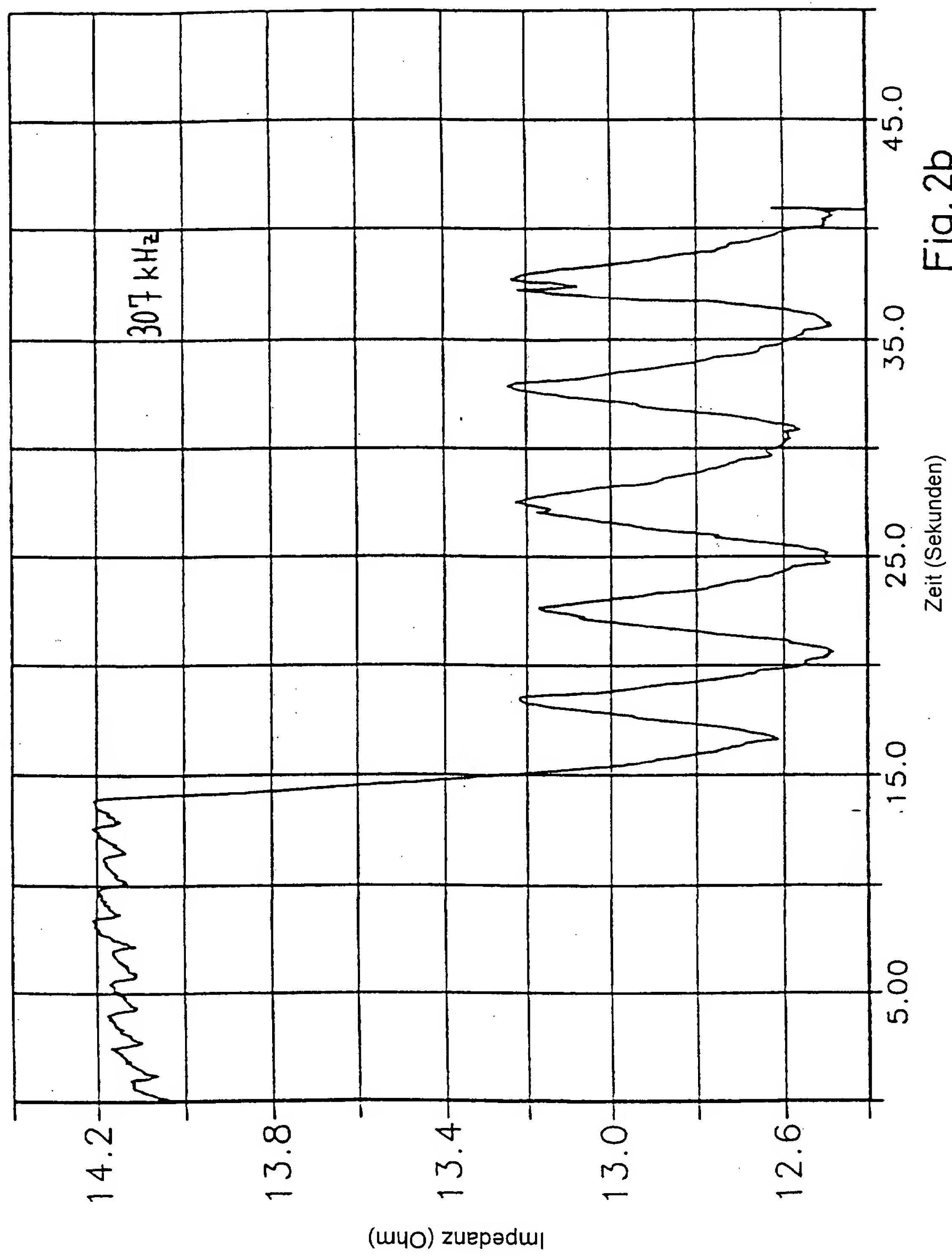


Fig. 2b

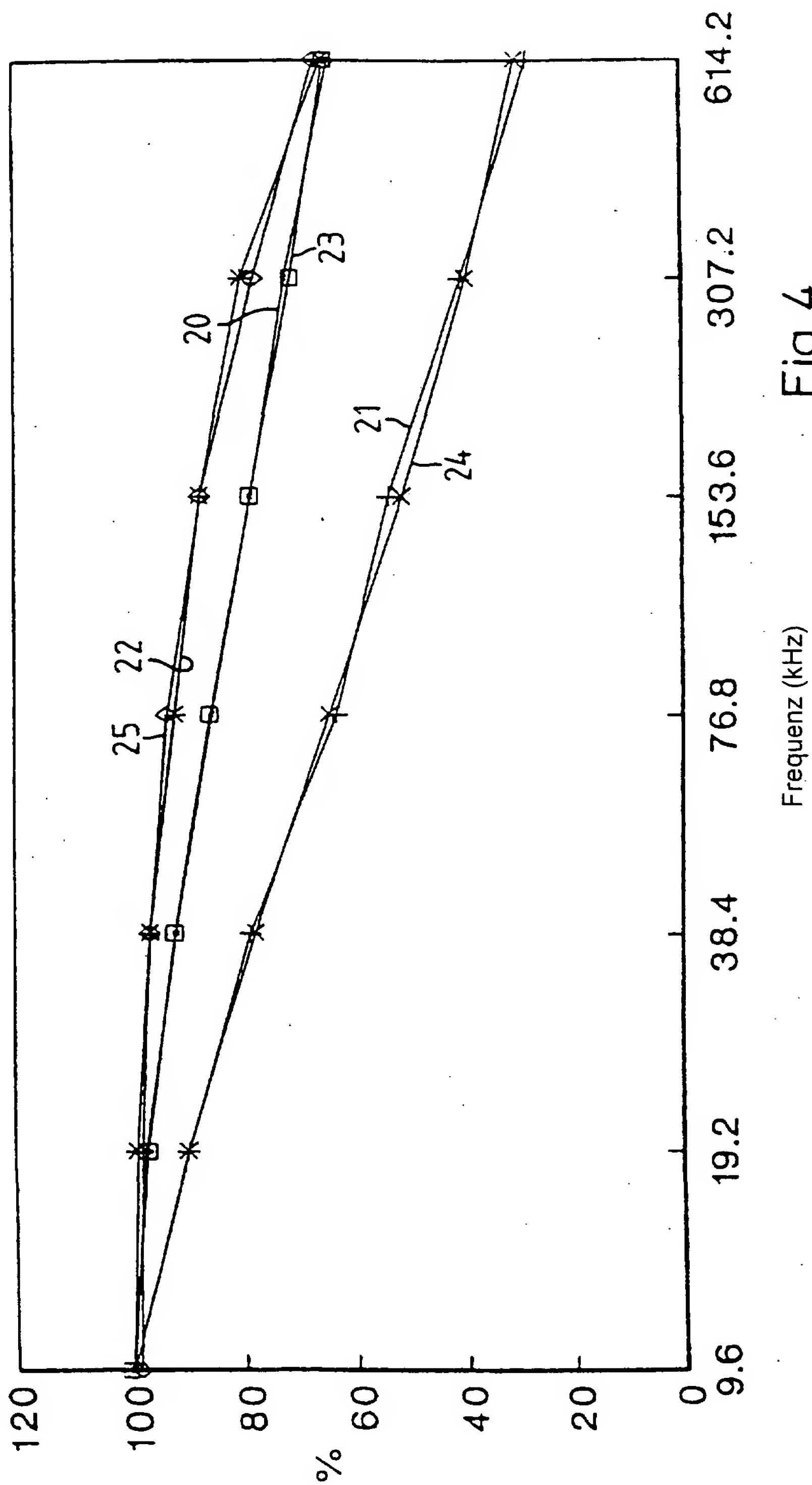


Fig.4

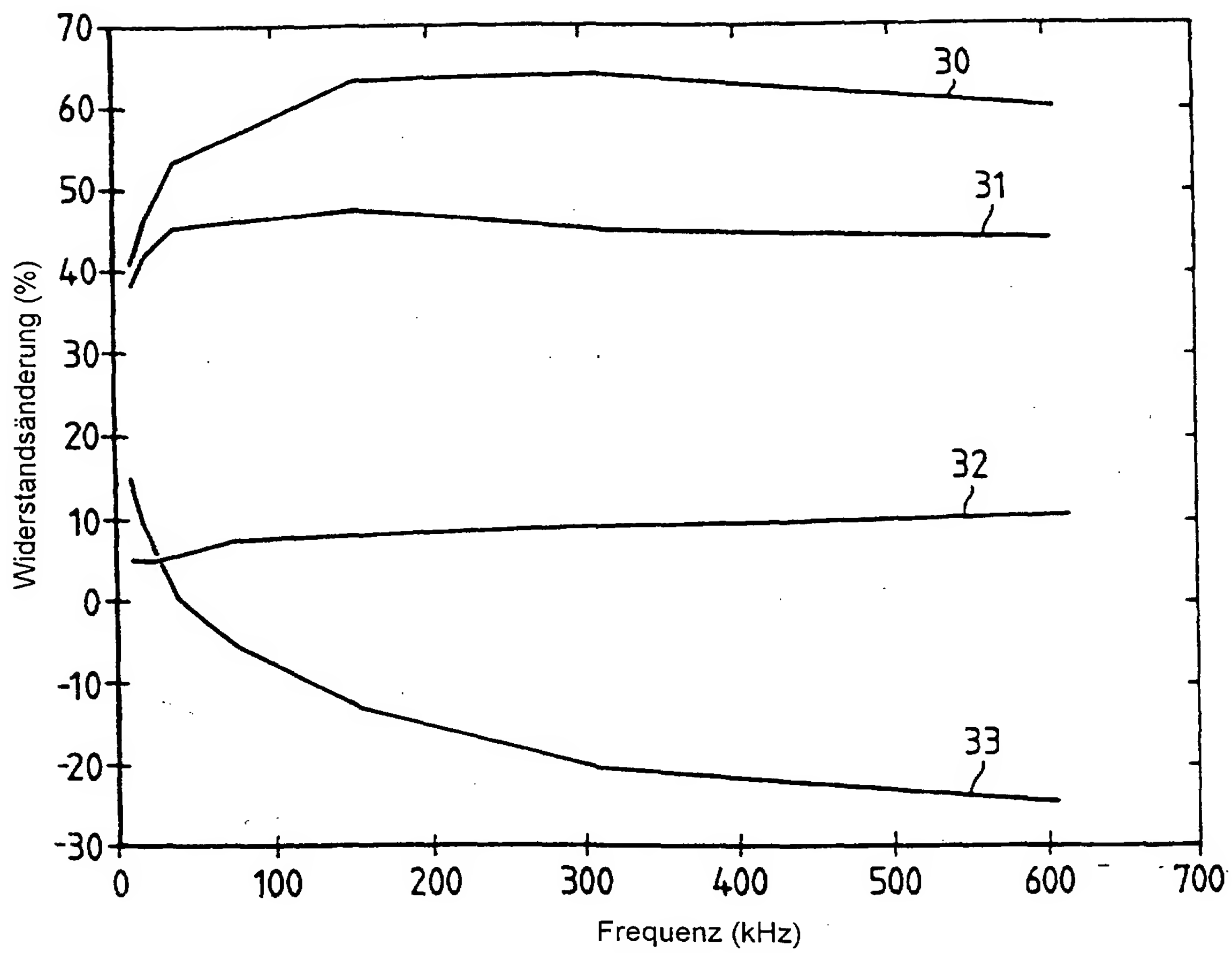


Fig. 5

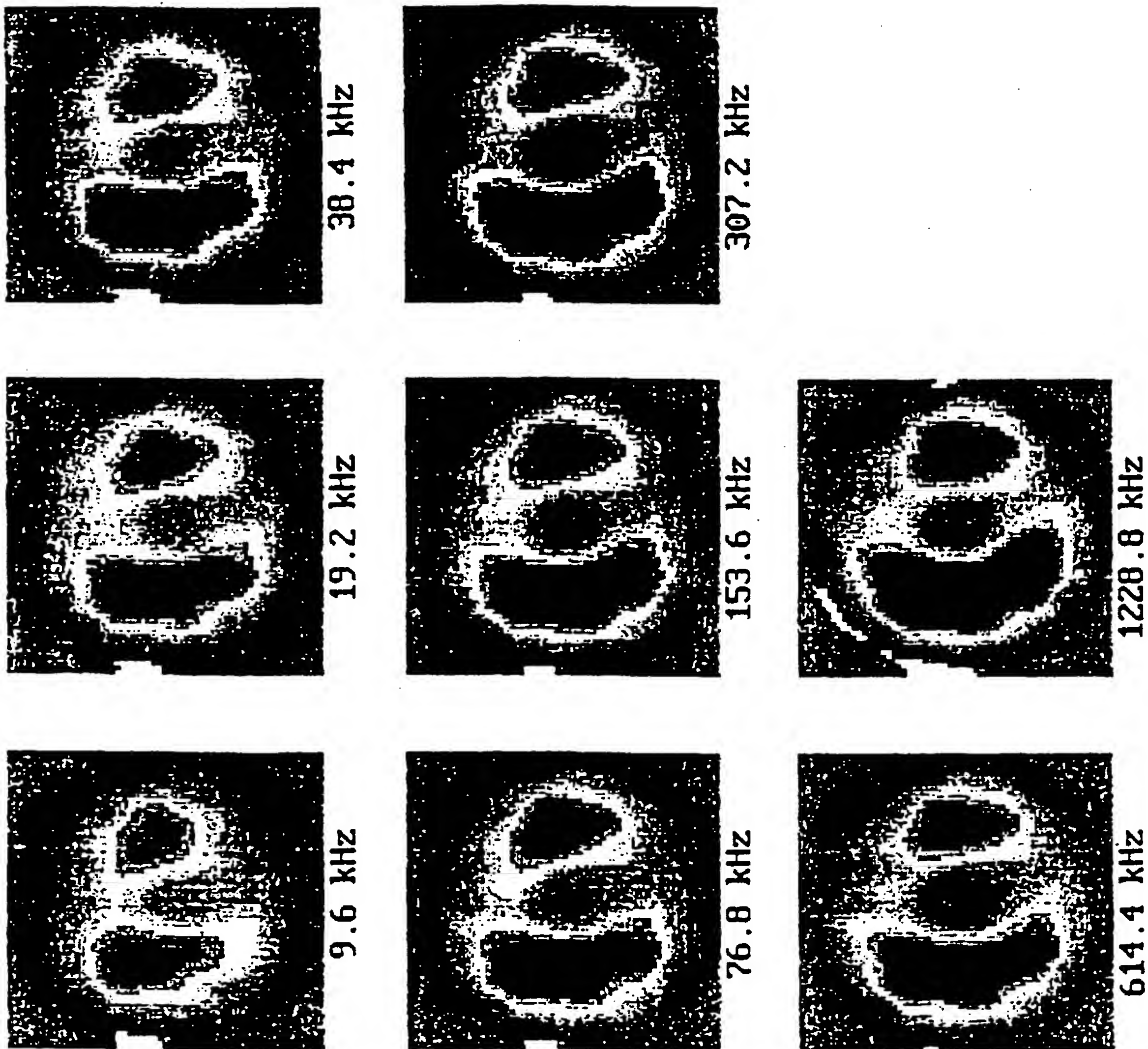


Fig.6